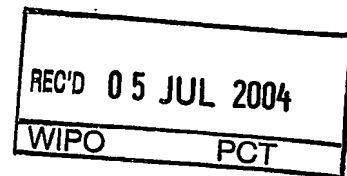




PCT/CH 2004/000408

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA



Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 29. Juni 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**

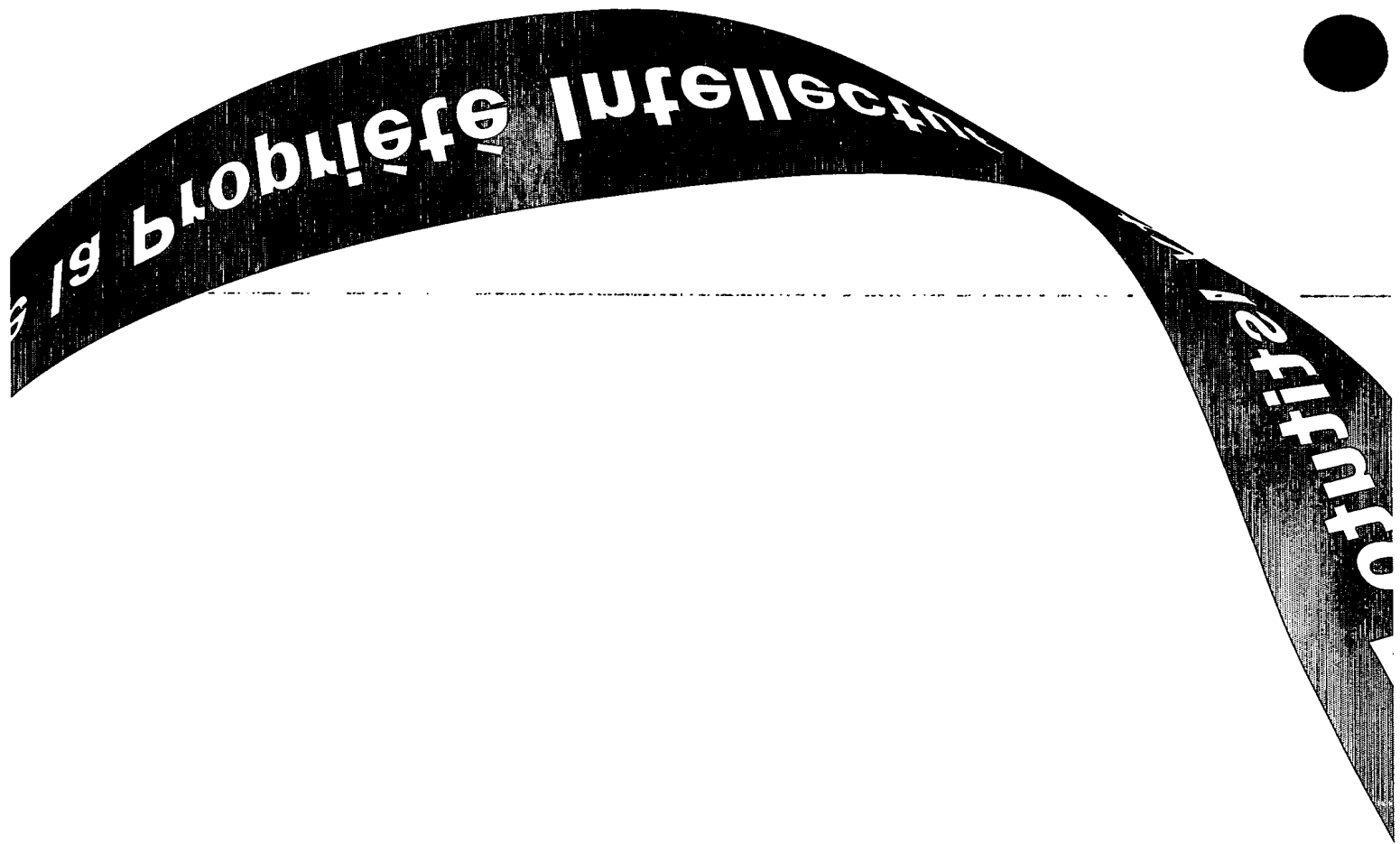
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

H. Jenni
Heinz Jenni

BEST AVAILABLE COPY



Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 01274/03 (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

alpha-beta-ungesättigten Amidverbindungen und Verfahren zu deren Herstellung.

Patentbewerber:

Siegfried Ltd.
Untere Brühlstrasse 4
4800 Zofingen

Vertreter:

Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte
Reussstrasse 22
CH-4054 Basel

Anmeldedatum: 21.07.2003

Voraussichtliche Klassen: C07C

Unveränderliches Exemplar
Exemplaire invariable
Esemplare immutabile

12.7.03

P1229CH

Siegfried Ltd.

21.07.2003 - bc

α,β -ungesättigten Amidverbindungen und Verfahren zu deren Herstellung

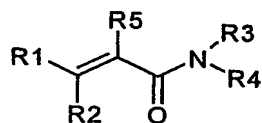
5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue α,β -ungesättigten Amidverbindungen sowie Verfahren zu deren Herstellung bzw.

Verfahren zur Einführung einer α,β -ungesättigten Doppelbin-
dung in Verbindungen, welche eine Amidgruppierung enthal-
10 ten, indem man die entsprechende gesättigte Amidverbindung
in der α,β -Stellung dehydriert.

Die vorliegende Erfindung betrifft α,β -ungesättigten Amid-
verbindungen der allgemeinen Formel (I):

15



(I)

worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff; gegebenen-
20 falls mit Hydroxy, Halogen, Phenyl, substituiertem Phenyl,
oder mit einer Estergruppe $[-\text{C}(\text{O})\text{OAlkyl}]$ oder einer Amid-
gruppe $[-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{NHAlkyl}]$, substituiertes line-
ares oder verzweigtes $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkyl oder $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkenyl;
gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl;
25 oder ---

entweder R_1 oder R_2 einen Rest $\text{Y}-\text{R}_6$; worin

Y Sauerstoff $(-\text{O}-)$; Schwefel $(-\text{S}-)$; $-\text{NR}_7-$; Dialkylsilyl
 $[-(\text{Alkyl})_2\text{Si}-]$;

-

oder

- n eine ganze Zahl von 1 bis 12;

R₁ zusammen mit R₂ Cyclohexyliden;

- R₁ zusammen mit R₅ Cyclohexenyl (wobei R₅ = Wasserstoff);

R₁ zusammen mit R₅ und der eingeschlossenen (C=C)-Doppelbindung einen Rest eines einfach-ungesättigten Bicyclischen

- R₃ Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxyl, oder Halogen substituiertes lineares oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl, welches gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen ist, (C₅-C₈)-Cycloalkyl oder

- 30 R₄ eine der Bedeutungen von R₃, vorzugsweise Wasserstoff,
gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxyl, oder Halogen
substituiertes lineares oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl,
gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxyl substituiertes
Phenyl; oder

-NR₃R₄ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring;
 R₅ Wasserstoff, tert.-Butyl oder gegebenenfalls durch
 Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl;
 bedeuten.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur
 Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
 welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man
 (A) in einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):

10



worin R₁, R₂, R₃ und R₄ entsprechend die oben angegebenen
 Bedeutungen haben und die entsprechende gesättigte
 Verbindung darstellt, Schutzgruppen einführt, so dass eine
 15 Verbindung der allgemeinen Formel (III) entsteht:



worin

20 R₈ Trialkylsilyl, oder (wenn R₄ = Wasserstoff) zusammen
 mit R₉ den Rest -C(O)-C(O)- und

R₉ (wenn R₄ = Wasserstoff) Alkyloxycarbonyl oder Phenyl-
 oxycarbonyl, vorzugsweise Boc (= tert.-Butyloxycarbo-
 nyl); oder Trialkylsilyl, oder zusammen mit R₈ den
 Rest -C(O)-C(O)-, bedeuten,

25 und worin für den Fall, dass in der Verbindung der
 allgemeinen Formel (II) Hydroxyl anwesend ist, dieses
 gegebenenfalls mit einer monovalenten Schutzgruppe R₈
 und/oder R₉ reagiert hat;

- (B) die [gemäß Schritt (A)] erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umgesetzt, wobei die α,β -Doppelbindung in die α,β -Stellung eingeführt wird, und
- 5 (C) die Schutzgruppen R_8 und R_9 entfernt.

- R_1 und R_2 bedeuten unabhängig voneinander vorzugsweise
- 10 Wasserstoff; gegebenenfalls mit Hydroxy, Phenyl, mit Halogen oder Hydroxy substituiertem Phenyl, oder mit einer (C_{1-4}) Alkyl-Estergruppe $[-C(O)O(C_{1-4})Alkyl]$ oder einer Amidgruppe $[-C(O)NH_2]$ oder (C_{1-4}) Alkyl-Amidgruppe $[-C(O)NH(C_{1-4})Alkyl]$ substituiertes lineares oder verzweig-
- 15 tes (C_1-C_8) -Alkyl oder (C_1-C_8) -Alkenyl; gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl; vorzugsweise lineares oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl oder (C_1-C_8) -Alkenyl; Benzyl oder Phenyl.
- 20 Vorzugsweise bedeutet R_2 Wasserstoff und R_1 vorzugsweise lineares oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl oder (C_1-C_8) -Alkenyl; Benzyl oder Phenyl oder $Y-R_6$, wobei für $Y-R_6$ die im weiteren gegebenen Definitionen und Einschränkungen gelten oder R_1 bedeutet Wasserstoff und R_2 hat die breite
- 25 (vorgehend für R_1 angegebene) Bedeutung.

- Bevorzugt sind auch die Bedeutungen, worin R_1 zusammen mit R_3 die direkte Bindung oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_n-$ und n eine ganze Zahl von 1 bis 12; oder R_1 zusammen mit R_2
- 30 Cyclohexyliden; oder R_1 zusammen mit R_5 Cyclohexenyl, bedeuten.

Bedeutet entweder R_1 oder R_2 einen Rest $Y-R_6$, so bedeutet darin Y vorzugsweise Sauerstoff ($-O-$).

- R_6 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls mit
- 5 Hydroxy, Halogen, Phenyl, mit Halogen substituiertem Phenyl, oder mit einer (C_{1-4}) Alkyl-Estergruppe $[-C(O)O(C_{1-4})-Alkyl]$ oder einer Amidgruppe $[-C(O)NH_2]$ oder einer (C_{1-4}) Alkyl-Amidgruppe $[-C(O)NH(C_{1-4})Alkyl]$ substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl; gegebenenfalls mit
- 10 Halogen substituiertes Phenyl; vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls mit Phenyl, oder mit einer (C_{1-4}) Alkyl-Estergruppe oder einer Amidgruppe oder einer (C_{1-4}) Alkyl-Amidgruppe substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl; oder Phenyl; vorzugsweise Wasserstoff, lineares
- 15 oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl oder Phenyl.

R_7 bedeutet vorzugsweise (C_1-C_4) -Alkyl. Der Substituent $-N(R_6)(R_7)$ als heterocyclischen Ring bedeutet vorzugsweise einen Rest von Pyrrolidin oder Piperidin.

20

Bedeutet R_1 zusammen mit R_3 eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_n-$, so bedeutet die Verbindung der Formel (I) vorzugsweise ein Lactam einer omega-Amino-Fettsäure, beispielsweise der omega-Aminobuttersäure (ω -Butyrolactam), der omega-Aminovaleriansäure (ω -Valerolactam), der omega-Aminocapronsäure (ω -Caprolactam), oder der omega-Aminolaurinsäure (ω -Laurinolactam), welche

25 gemäß der Verbindung der allgemeinen Formel (I) eine α, β -ungesättigte Doppelbindung aufweisen.

30

Bedeutet R_1 zusammen mit R_5 und der eingeschlossenen $(C=C)$ -Doppelbindung einen Rest eines einfach ungesättigten Bicyclischen Ringes, so ist dies vorzugsweise ein gegebe-

nenfalls durch Hydroxyl oder Amino substituierter Norbornylrest, vorzugsweise einen Norbornylrest.

- 5 R_3 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclohexyl; Phenyl; oder R_3 zusammen mit R_1 eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_n-$.

- 10 R_4 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_4)-Alkyl oder Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff.

Der Rest $-NR_3R_4$ als heterocyclischer Ring bedeutet vorzugsweise einen Rest von Pyrrolidin oder Piperidin.

15

R_5 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff. R_8 bedeutet vorzugsweise Trimethylsilyl, oder zusammen mit R_9 den Rest $-C(O)-C(O)-$.

- 20 R_9 bedeutet vorzugsweise Boc, Trimethylsilyl, oder zusammen mit R_8 den Rest $-C(O)-C(O)-$. Vorzugsweise bedeutet R_9 Boc oder zusammen mit R_8 den Rest $-C(O)-C(O)-$.

- 25 R_9 als Alkyloxycarbonyl bedeutet vorzugsweise Isobutyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Amyloxycarbonyl, Cyclobutyloxycarbonyl, 1-Methylcyclobutyloxycarbonyl, Cyclopentyloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexyl, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl.

- 30 Dialkylsilyl bedeutet vorzugsweise Dimethylsilyl. Trialkylsilyl bedeutet vorzugsweise Trimethylsilyl. Halogen bedeutet vorzugsweise Fluor oder Chlor, vorzugsweise Fluor. Eine Alkyl-Estergruppe bedeutet vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylestergruppe. Eine Alkylamidgruppe

bedeutet vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylamidgruppe.

- Verbindungen, welche erfindungsgemäss hergestellt und unter
5 die allgemeine Formel (I) subsumiert werden können sind beispielsweise die entsprechenden α,β -ungesättigten Verbindungen von N,N-Dialkyl-alkylamiden, wie z.B. N,N-Dimethylbutylamid und homologen Verbindungen, oder von den vorgehend erwähnten Lactamen. Weitere Beispiel für die
10 erfindungsgemässe Herstellung sind:



oder



15 oder



oder



- 20 Zur Einführung der Schutzgruppe Trialkylsilyl, d.i. zur Silylierung der NH-Gruppe und/oder des Sauerstoffatoms bzw. der OH-Gruppe [gemäss Schritt (A)], verwendet man vorzugs-

weise ein $(\text{Alkyl})_3\text{Si}(\text{Halogen})$, z.B. $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, oder Bistrimethylsilyltrihalogenacetamid, Bistrimethylsilylacetamid, Hexamethyldisilazan und/oder Bistrimethylharnstoff, vorzugsweise Bistrimethylsilyltrifluoroacetamid, oder ein
 5 Trialkylsilyl-trifluoromethansulfonat, vorzugsweise Trimethylsilyl-trifluoromethansulfonat. Die Reaktionsbedingungen für die Silylierung sind aus EP 0 473 226 bekannt.

Für die Einführung einer Schutzgruppe, worin R_7 zusammen
 10 mit R_8 den Rest $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ bedeuten, setzt man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) bzw. die Laktamgruppierung [gemäss Schritt (A)] mit Oxalylchlorid (Oxalsäurechlorid) oder Malonylchlorid (Malonsäurechlorid) um, wobei Oxalylchlorid bevorzugt ist. Die Reaktionsbedingungen für die
 15 Umsetzung mit Oxalylchlorid sind EP 0 428 366 bekannt und sind für die Umsetzung mit Malonylchlorid oder analog reagierender Verbindungen in analoger Weise anzuwenden.

Für die Einführung einer Schutzgruppe, worin R_8 Alkyloxy-carbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl (Boc) bedeutet, geht
 20 man in an sich bekannter Weise vor, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) z.B. mit Boc-Anhydrid $(\text{Boc}-\text{O}-\text{Boc}) \{[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(\text{O})]_2-\text{O}\}$ oder mit Boc-Carbamat $[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2]$, umsetzt. Dabei steht hier
 25 Boc stellvertretend für die anderen gleich reagierenden Verbindungen, das heisst Verbindungen, worin der tert.-Butylrest ersetzt ist durch einen andern gleich reagierenden Rest, wie beispielsweise die genannten Reste tert.-Amyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Solche
 30 analogen Reaktionen sind zahlreich in der Fachliteratur beschrieben. Bedeutet R_8 Trialkylsilyl und R_9 Boc, so führt man zuerst die Schutzgruppe Boc ein und silyliert anschliessend.

- In Schritt (B) wird die gemäss Schritt (A) erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umgesetzt, wobei die α,β -Doppelbindung in α,β -Stellung eingeführt wird. Der Dehydrierungskatalysator ist vorzugsweise ausgewählt aus Verbindungen (Salze und Komplexe) der Gruppe der Übergangsmetalle des Periodensystems der Elemente, insbesondere ausgewählt aus Verbindungen der Metalle der VIII. Gruppe des Periodensystems, insbesondere von Eisen (Fe), Ruthenium (Ru) und Osmium (Os); Cobalt (Co), Rhodium (Rh), und Iridium (Ir); Nickel (Ni), Palladium (Pd) und Platin (Pt) sowie der Gruppe IB, d.h. von Kupfer (Cu), Silber (Ag) und Gold (Au). Bevorzugt sind Verbindungen der Metalle der Gruppe VIII des Periodensystems. Bevorzugt sind insbesondere Verbindungen bzw. Dehydrierungskatalysatoren auf der Basis von Rhodium (Rh), Palladium (Pd) und Platin (Pt). Bevorzugt sind Palladiumverbindungen. Beispiele für solche Palladiumverbindungen sind: Pd(0)-Verbindungen wie Tris(dibenzylidenacetone)diPalladium-ChloroformKomplex und Pd(II)-Verbindungen wie PdCl₂, Pd(dppe)₂, [dppe = bis-(1,2-biphenylphosphino)-ethan], Pd(dppe)Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dppe)(OAc)₂, π -Allyl-Pd-Komplexe, vorzugsweise π -Allyl-Pd-chlorid Dimer. Bevorzugt sind Pd(0)-Verbindungen, insbesondere Tris(dibenzylidenacetone)diPalladium ChloroformKomplex. Diese Verbindungen, bzw. Salze und Komplexe, sind an sich bekannt und in der Literatur beschrieben worden.
- Zur termischen Stabilisierung des Palladium-Komplexes kann ein zusätzlicher Komplexbildner wie 2,2'-Bipyridyl oder 1,10-Phenanthrolin eingesetzt werden, vorzugsweise 2,2'-Bipyridyl.

Als Chinon kann man auch ein substituiertes Chinon verwenden, beispielsweise ein durch C₁₋₄-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiertes Chinon. Solche Chinone sind an
5 sich bekannt.

In Schritt (C) wird dann die erhaltene Verbindung in die Verbindung der Formel (I) umgewandelt, indem man die eingeführten Schutzgruppen entfernt. Dies geschieht vor-
10 zugsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit Ameisensäure, Essigsäure und/oder Tri- fluoressigsäure, vorzugsweise mit Ameisensäure. Methoden für die Isolierung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) aus dem Reaktionsgemisch sowie für deren weitere
15 Reinigung sind dem Fachmann bekannt. Anschliessend können die erhaltene Verbindung weiter verarbeitet werden.

Für das beschriebene Verfahren mit den Schritten (A)-(C) können als Lösungsmittel zahlreiche organische wasserfreie
20 Verbindungen verwendet werden, wie beispielsweise Toluol, Benzin, Hexan, Heptan, tert.-Butylalkohol, Diethylether, Aceton, Benzol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform, Dimethylformamid oder Pyridin. Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

25

30 Beispiel 1 (Herstellung eines α,β -ungesättigten Butyramids)

Stufe 1 (Herstellung von Butyramid-Silylenolether):

Zu einer Lösung aus 10 g (0.085 Mol) N,N-Dimethylbutyramid und 54 g absolutem Tetrahydrofuran (THF) werden bei einer

Innentemperatur von -80°C 46 ml einer 2 molaren (2M) Lithium-diisopropylamid-Lösung (LDA-Lösung) vorsichtig zu dosiert und etwa 1 Stunde bei -70 bis -80°C nachgerührt. Danach werden bei gleicher Innentemperatur 28 g (0.255 Mol) Trimethylchlorsilan zudosiert. Dabei scheidet sich LiCl ab. Nach Zugabe des Silans wird das Kältebad entfernt. Den Ansatz lässt man unter Stickstoff (N_2) über Nacht auf Umgebungstemperatur erwärmen. Bei einer Innentemperatur von 70 – 90°C wird das Reaktionsgemisch unter N_2 -Fluss destilliert, dabei reichern sich ca. 8 g des gewünschten Silylenolethers in der Vorlage an.

^1H -NMR (200MHz, CDCl_3 , δ): 3.48–3.38 (1H, t); 2.28 (6H, s); 1.89–1.72 (2H, m); 0.77 (3H, t); 0.02 (9H, s)

Stufe 2 (Herstellung von α,β -ungesättigtem Butyramid): 2 g (8 mMol) des Silylenolethers aus Stufe 1 werden unter Stickstoff mit 16 g absolutem Acetonitril, 2 g Chloroform, 2.9 g (0.024 Mol) Allylmethylcarbonat und 0.16 g (0.16 mMol) des Pd-Katalysators auf Rückflusstemperatur (Innentemperatur 75 – 80°C) erwärmt. Bereits beim Erwärmen setzt eine deutlich erkennbare Gasentwicklung ein. Die dunkelgrüne Lösung wird über Nacht gerührt. Die erhaltene schwarze Suspension wird filtriert und unter vermindertem Druck (nur bis $p=80$ mbar) eingeeengt. Man erhält ca. 0.9 g ungesättigtes Butyramid.

^1H -NMR (200MHz, CDCl_3 , δ): 6.88–6.72 (1H, m); 6.20 (1H, d breit); 3.04 (3H, s); 2.98 (3H, s); 1.78 (3H, d);

MS (+EI): 114 ($\text{M}+1$, 40%); 98 (100%)

Beispiel 2 (Herstellung von α,β -ungesättigten Valerolactam) -- . . .

30

Stufe 1 (Herstellung von N-bocyliertem Valerolactam):

Zu einer Lösung aus 10 g (0.097 Mol) δ -Valerolactam und 44.5 g absolutem THF werden bei einer Innentemperatur von

-60°C 55 ml einer 2M LDA-Lösung vorsichtig zudosiert und etwa 1 Stunde bei -60 bis -70°C nachgerührt. Danach tropft man bei gleicher Innentemperatur eine Lösung bestehend aus 22.22 g (0.102 mol) Boc-Anhydrid und 18 g absolutem THF zu und lässt das Reaktionsgemisch über Nacht auf Umgebungstemperatur aufwärmen. Das erhaltene Gemisch wird zu einer Mischung bestehend aus 50 g Toluol und 100 g Wasser gegeben und ca. 30 Minuten gerührt. Die rote, organische Phase wird dreimal mit je 50 g Wasser gewaschen und dann destillativ soweit möglich unter vermindertem Druck eingeengt. Es resultieren 19 g eines dunklen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ): 3.78-3.55 (2H, t); 2.55-2.42 (2H, t); 1.90-1.72 (4H, m); 1.57-1.48 (9H, s)

MS: 199 (M, <1%); 144 (46%); 57 (100%)

15

Stufe 2 (Herstellung von Boc-Valerolactam-Silylenolether):

Zu einer Lösung bestehend aus 12 g (0.052 mol) N-Boc-Valerolactam aus Stufe 1 und 44.5 g absolutem THF werden bei einer Innentemperatur von -60°C 30 ml einer 2M LDA-Lösung vorsichtig zudosiert und etwa 1 Stunde bei -60°C bis -70°C nachgerührt. Danach werden bei gleicher Innentemperatur 6.2 g (0.057 mol) Trimethylchlorsilan zugegeben. Dabei scheidet sich LiCl ab. Nach Zugabe des Silans wird das Kältebad entfernt. Den Ansatz lässt man unter N_2 über Nacht auf Umgebungstemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird dann in ein Gemisch bestehend aus 50 g Toluol und 50 g Wasser gegossen, kurz gerührt und die organische Phase dreimal mit je 50 g Wasser gewaschen. Nach dem Einengen bleiben 14 g eines klaren Öls im Kolben zurück.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ): 4.12 (1H, t); 3.03 (2H, t); 1.92-1.81 (2H, m); 1.55-1.40 (2H, m); 1.27 (9H, s); 0.01 (9H, s)

Stufe 3: α,β -ungesättigtes Valerolactam

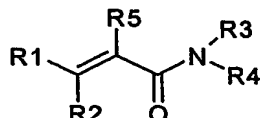
2g (0.0074 Mol) des Silylenolethers aus Stufe 2 werden zusammen mit 25 g absolutem Acetonitril, 0.4 g Pd-Katalysator und 0.8 g p-Benzochinon über Nacht bei Raumtemperatur

- 5 gerührt. Die erhaltene schwarze Reaktionsmischung wird mit 50 g 5%iger NaOH-Lösung intensiv gerührt, mit 50g Toluol extrahiert und die organische Phase soweit möglich eingeeengt. Es bleibt 1 g eines leicht beweglichen, dunklen Öls im Kolben zurück.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ): 6.82-6.72 (1H, m); 5.97 (1H, d); 3.88 (2H, t); 2.46-2.35 (2H, m); 1.54 (9H, s)

Patentansprüche

1. α, β -ungesättigten Amidverbindungen der allgemeinen
5 Formel (I):



(I)

- worin
- 10 R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff; gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Phenyl, substituiertem Phenyl, oder mit einer Estergruppe $[-C(O)OAlkyl]$ oder einer Amidgruppe $[-C(O)NH_2$ oder $-C(O)NHAlkyl]$ substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_{18}) -Alkyl oder (C_1-C_{18}) -Alkenyl;
- 15 gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl; oder
- entweder R_1 oder R_2 einen Rest $Y-R_6$; worin
- Y Sauerstoff $(-O-)$; Schwefel $(-S-)$; $-NR_7-$; Dialkylsilyl $[-(Alkyl)_2Si-]$;
- 20 R_6 Wasserstoff, gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Phenyl, substituiertem Phenyl, oder mit einer Estergruppe $[-C(O)OAlkyl]$ oder einer Amidgruppe $[-C(O)NH_2$ oder $-C(O)NHAlkyl]$ substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_{18}) -Alkyl; gegebenenfalls mit Halogen substituiertes
- 25 Phenyl;
- R_7 (C_1-C_{18}) -Alkyl oder $-N(R_6)(R_7)$ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring; oder
- R_1 zusammen mit R_3 eine direkte Bindung oder einen Rest der
- 30 Formel $-(CH_2)_n-$; worin
- n eine ganze Zahl von 1 bis 12;

oder

R₁ zusammen mit R₂ Cyclohexyliden;

oder

R₁ zusammen mit R₅ Cyclohexenyl (wobei R₅ = Wasserstoff);

5 oder

R₁ zusammen mit R₅ und der eingeschlossenen (C=C)-Doppelbindung einen Rest eines einfach-ungesättigten Bicyclischen Ringes;

R₃ Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxyl,

10 oder Halogen substituiertes linearës oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl, welches gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen ist, (C₅-C₈)-Cycloalkyl oder (C₅-C₈)-Cycloalkenyl, welche gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen sind; gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl;

15 oder R₃ zusammen mit R₁ eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_n-$;

R₄ eine der Bedeutungen von R₃, vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxyl, oder Halogen substituiertes lineares oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl,

20 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl; oder

-NR₃R₄ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring;

R₅ Wasserstoff, tert.-Butyl oder gegebenenfalls durch

25 Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl;

bedeuten.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet

30 ist, dass man

(A) in einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



- 5 worin R₁, R₂, R₃ und R₄ entsprechend in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und die entsprechende gesättigte Verbindung darstellt, Schutzgruppen einführt, so dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) entsteht:



10

worin

- R₈ Trialkylsilyl, oder (wenn R₄ = Wasserstoff) zusammen mit R₉ den Rest -C(O)-C(O)- und
- R₉ (wenn R₄ = Wasserstoff) Alkyloxycarbonyl oder Phenyl-
 15 oxycarbonyl, vorzugsweise Boc (= tert.-Butyloxycarbonyl); oder Trialkylsilyl, oder zusammen mit R₈ den Rest -C(O)-C(O)-, bedeuten,
- und worin für den Fall, dass in der Verbindung der allgemeinen Formel (II) Hydroxyl anwesend ist, dieses gegebenen-
 20 falls mit einer monovalenten Schutzgruppe R₈ und/oder R₉ reagiert hat;
- (B) die [gemäss Schritt (A)] erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in Gegenwart von (ii) gegebenenfalls substituiertem Benzochinon,
 25 Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umsetzt, wobei die α,β-Doppelbindung in die α,β-Stellung eingeführt wird, und
- (C) die Schutzgruppen R₈ und R₉ entfernt.

13403

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebe-
nenfalls mit Hydroxy, Phenyl, mit Halogen oder Hydroxy
5 substituiertem Phenyl, oder mit einer (C_{1-4}) Alkyl-Ester-
gruppe oder einer Amidgruppe oder (C_{1-4}) Alkyl-Amidgruppe
substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl oder
 (C_1-C_8) -Alkenyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiertes
Phenyl; vorzugsweise lineares oder verzweigtes (C_1-C_8) -
10 Alkyl oder (C_1-C_8) -Alkenyl, Benzyl oder Phenyl, bedeuten.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass R_2 Wasserstoff und R_1 lineares oder verzweigtes $(C_1-$
 $C_8)$ -Alkyl oder (C_1-C_8) -Alkenyl; Benzyl oder Phenyl oder $Y-R_6$
15 bedeuten.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass R_1 Wasserstoff und R_2 lineares oder verzweigtes $(C_1-$
 $C_8)$ -Alkyl oder (C_1-C_8) -Alkenyl; Benzyl oder Phenyl oder $Y-R_6$
20 bedeuten.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass R_1 zusammen mit R_3 die direkte Bindung oder einen Rest
der Formel $-(CH_2)_n-$ und n eine ganze Zahl von 1 bis 12;
25 oder R_1 zusammen mit R_2 Cyclohexyliden; oder R_1 zusammen
mit R_5 Cyclohexenyl, bedeuten.

7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass Y (im Rest $Y-R_6$) Sauerstoff bedeutet.

30

8. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
dass R_6 Wasserstoff, gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen,
Phenyl, mit Halogen substituiertem Phenyl, oder mit einer
 (C_{1-4}) Alkyl-Estergruppe oder einer Amidgruppe oder einer

(C₁₋₄)Alkyl-Amidgruppe substituiertes lineares oder verzweigtes (C_{1-C₈})-Alkyl; gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl; vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls mit Phenyl, oder mit einer (C₁₋₄)Alkyl-Estergruppe oder einer Amidgruppe oder einer (C₁₋₄)Alkyl-Amidgruppe substituiertes lineares oder verzweigtes (C_{1-C₈})-Alkyl; oder Phenyl; vorzugsweise Wasserstoff, lineares oder verzweigtes (C_{1-C₈})-Alkyl oder Phenyl, bedeutet.

9. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent -N(R₆)(R₇) als heterocyclischen Ring einen Rest von Pyrrolidin oder Piperidin bedeutet.

10. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (II) ein Lactam einer omega-Amino-Fettsäure darstellt, vorzugsweise der omega-Aminobuttersäure, der omega-Aminovaleriansäure, der omega-Aminocaprinsäure, oder der omega-Aminolaurinsäure.

11. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel (I) R₁ zusammen mit R₅ und der eingeschlossenen (C=C)-Doppelbindung einen Rest eines einfach ungesättigten bicyclischen Ringes bedeuten, vorzugsweise ein gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Amino substituierter Norbornylrest, vorzugsweise ein Norbornylrest.

12. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl substituiertes lineares oder verzweigtes (C_{1-C₄})-Alkyl, Phenyl; oder der Rest -NR₃R₄ einen Rest von Pyrrolidin oder Piperidin bedeuten.

13. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_5 Wasserstoff, R_8 Trimethylsilyl, oder zusammen mit R_9 den Rest $-C(O)-C(O)-$ und R_9 Boc, Trimethylsilyl, oder zusammen mit R_8 den Rest $-C(O)-C(O)-$, bedeutet.

5

14. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_9 als Alkyloxycarbonyl Isobutyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Amyloxycarbonyl, Cyclobutyloxycarbonyl, 1-Methylcyclobutyloxycarbonyl, Cyclopentyl-

10 oxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexyl, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl, bedeutet.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-14, dadurch gekennzeichnet, dass der Dehydrierungskatalysator [in Schritt

15 (B)] ausgewählt ist aus Verbindungen (Salze und Komplexe) der Gruppe der Übergangsmetalle des Periodensystems der Elemente, vorzugsweise aus Verbindungen der Metalle der VIII. Gruppe des Periodensystems, insbesondere von Eisen, Ruthenium und Osmium; Cobalt, Rhodium, und Iridium; Nickel, 20 Palladium und Platin; Kupfer, Silber und Gold vorzugsweise von Verbindungen auf der Basis von Rhodium, Palladium und Platin.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, 25 dass der Dehydrierungskatalysator eine Palladiumverbindung darstellt, vorzugsweise eine $Pd(0)$ -Verbindung, vorzugsweise einen Tris(dibenzylidenaceton)diPalladium-ChloroformKomplex oder eine $Pd(II)$ -Verbindung, vorzugsweise $PdCl_2$, $Pd(dppe)_2$, $Pd(dppe)Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppe)(OAc)_2$, π -Allyl-Pd-Komplexe, 30 vorzugsweise π -Allyl-Pd-chlorid Dimer.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass zur termischen Stabilisierung des

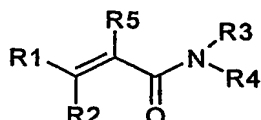
Palladium-Komplexes ein zusätzlicher Komplexbildner zugesetzt wird, vorzugsweise 2,2'-Bipyridyl oder 1,10-Phenanthrolin.

- 5 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-17, dadurch gekennzeichnet, dass als Chinon ein substituiertes Chinon verwendet wird, vorzugsweise ein durch C₁₋₄-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiertes Chinon.

Zusammenfassung

α,β -ungesättigten Amidverbindungen der allgemeinen Formel

5 (I):



(I)

worin

- 10 R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff; gegebenenfalls substituiertes (C_1-C_{18}) -Alkyl oder (C_1-C_{18}) -Alkenyl; gegebenenfalls substituiertes Phenyl; oder entweder R_1 oder R_2 einen Rest $Y-R_6$; worin Y Sauerstoff; Schwefel; $-NR_7-$; Dialkylsilyl; R_6 Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes (C_1-C_{18}) -Alkyl; gegebenenfalls substituiertes Phenyl; oder R_1 zusammen mit R_3 eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_n-$; worin n eine ganze Zahl von 1 bis 12; oder R_1 zusammen mit R_2 Cyclohexyliden; oder R_1 zusammen mit R_5 Cyclohexenyl (wobei $R_5 =$ Wasserstoff);
- 15 oder R_1 zusammen mit R_5 und der eingeschlossenen $(C=C)$ -Doppelbindung einen Rest eines einfach-ungesättigten Bicyclischen Ringes; R_3 Wasserstoff, gegebenenfalls (C_1-C_{12}) -Alkyl, (C_5-C_8) -Cycloalkyl oder (C_5-C_8) -Cycloalkenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl; R_4 eine der
- 20 Bedeutungen von R_3 , oder $-NR_3R_4$ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring; R_5 Wasserstoff, tert.-Butyl oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl, bedeuten, sowie Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.